

Pengaruh kombinasi Carbopol 934P dan 940P dengan Metolose 90SH-4000, 90SH-15.000 dan 90SH-100.000 terhadap daya lekat granul mukoadhesif di lambung dan usus

The effect of combination of Carbopol 934P and 940P with Metolose 90SH-4000, 90SH-15.000 and 90SH-100.000 to the adhesive strength of mucoadhesive granules on stomach and intestine

Teti Indrawati, Goeswin Agoes, Elin Yulinah, dan Yeyet Cahyati

Departemen Farmasi, Institut Teknologi Bandung

Abstrak

Sediaan lepas lambat dengan sistem mukoadhesif yang ditahan dilambung merupakan suatu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat. Telah diteliti daya lekat pada lambung dan usus tikus granul mukoadhesif yang dibuat dari kombinasi Carbopol 934P dan Carbopol 940P dengan Metolode 90SH 4000, Metolose 90SH 15.000 dan Metolose 90SH-100.000. Granul dibuat secara granulasi basah dan granulasi kering. Uji daya lekat granul dilakukan melalui uji mukoadhesif dan *uji wash off*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa granul mukoadhesif semua formula, baik dibuat dengan granulasi basah maupun dengan granulasi kering dalam waktu 5 menit melekat 100 % pada lambung dan usus. Daya lekat polimer tunggal di lambung dan usus lebih baik dibandingkan dengan penggunaan polimer kombinasi. Daya lekat granul tertinggi ditunjukkan oleh kombinasi Carbopol 940P dan Metolose 90SH-15.000 dengan perbandingan 40 : 20.

Kata kunci : Daya adhesi , granul mukoadhesif

Abstract

Sustein release dosage form with mucoadhesive system in stomach is a drugs delivery system that can increase bioavailability. The study was conducted the effect of polymers combination to mucoadhesive strength. Granules prepared by dry and wet granulation using the combination of Carbopol 934P and Carbopol 940P with Metolose 90SH-4000, Metolose 90SH-15.000 and Metolose 90SH-100.000. Granules adhesive strength on stomach and intestinal mouse was investigated by mucoadhesive and wash off test. The results indicated that all of the mucoadhesive granules that prepared by wet and dry granulations could completely adhere on stomach and intestine in 5 minutes. Mucoadhesive strength on stomach and intestine of a single polymer was better than that of combinations of polymers. The strongest adhesion on stomach showed by Carbopol 940P and Metolose 90SH-15.000 combination (40 : 20).

Key word : Adhesive, mucoadhesive granules.

Pendahuluan

Sediaan oral merupakan sediaan yang paling banyak digunakan, selain mudah dan nyaman dalam pemakaian, juga karena obat dapat diabsorpsi dengan baik di saluran cerna. Ada obat-obat yang cukup baik diabsorpsi di saluran cerna, tetapi ketersediaan hayatinya rendah. Obat-obat seperti ini biasanya ditingkatkan ketersediaan hayatinya dengan cara diberikan dalam bentuk sediaan pelepasan diperlambat. Akan tetapi hal ini dibatasi oleh kondisi fisiologis saluran cerna, seperti waktu pengosongan lambung, waktu transit di saluran cerna dan waktu tinggal di usus bagian atas. Umumnya faktor ini tidak dapat dikontrol sehingga sekalipun pelepasan obat diperlambat upaya ini sia-sia, efikasi obat tetap rendah karena waktu tinggal di lokasi absorpsi hanya singkat. Permasalahan ini dapat diatasi dengan sistem penghantaran obat terkendali yang memperlambat waktu tinggal diperlambat di lokasi absorpsi, serta kontak yang optimal antara sediaan dengan lokasi terjadinya absorpsi. (Lee, dkk 2000, Deshpande, dkk 1996, Kamath, dan Park, 1992)

Salah satu sistem penghantaran obat terkendali adalah sistem penghantaran obat mukoadhesif yang ditahan di lambung. (SPOML). Bentuk sediaan dapat berupa granul, pellet, tablet matriks, kapsul dan mikrokapsul. Sediaan ditahan di lambung menurut mekanisme perekatan pada permukaan sel epitel atau pada musin dalam periode waktu yang lama. Sistem ini memungkinkan waktu pelepasan dan penyerapan obat lebih lama dan konstan di tempat / lokasi terjadinya absorpsi, sehingga ketersediaan hayati obat meningkat. Obat-obat yang ketersediaan hayatinya dapat ditingkatkan adalah obat yang sukar larut dan mudah terurai dalam pH alkali, serta memiliki lokasi penyerapan spesifik di lambung dan usus bagian atas. (Deshphane, dkk 1997)

Kendala pada SPOML adalah waktu transit di lambung yang tidak konsisten, adanya pergantian musin setiap 47-270 menit dan pH lambung yang sangat bervariasi. Kendala ini dapat diatasi dengan penggunaan jenis dan jumlah polimer mukoadhesif yang sesuai. (Longer, dkk. 1985) Polimer mukoadhesif sintesis yang prospektif untuk diteliti adalah poliakrilat dan turunan selulosa, seperti

Carbopol 934P, 940P, 1342, polikarbofil, hidroksipropil selulosa, hidroksipropil metil-selulosa dan hidroksietil-selulosa. (Naka-nishi, dkk. 1998, Chitnis, dkk 1991, Shin, dkk. 2000, Singla, dkk. 2000 dan Laeßen, dkk 1995)

Berdasarkan latar belakang di atas, dilakukan penelitian tentang daya lekat kombinasi karbopol 934P dan Carbopol 940P dengan Metolose 90SH 4000, Metolose 940SH-1500 dan Metolose 940SH-100.000. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh penggunaan kombinasi polimer karbopol 934P dan Carbopol 940P dengan Metolose 90SH-4000, Metolose 940SH-1500 dan Metolose 940SH-100.000 terhadap daya lekat di lambung dan usus tikus

Metodologi

Bahan

Carbopol 934P dan 940P, Metolose 90SH - 4000, 940SH -1500 dan 940SH-100.000, serta avicel pH101.

Alat

Hidrolik press, analytical sieve shaker (Retsch), pompa peristaltik VELP Scientifica SP311), oven, ayakan bertingkat, alat uji bioadhesi, alat uji *wash off*.

Percobaan

Pembuatan granul mukoadhesif

Granul mukoadhesif dibuat sebanyak 15 formula yang mengandung avicel PH101 sebagai pengisi dan variasi Carbopol 934P/ Carbopol 940P dengan Metolose 90SH 4000 / Metolose 90SH-15.000 /Metolose 90SH-100.000 pada berbagai perbandingan seperti terlihat pada tabel I. Granul dibuat secara granulasi basah dan granulasi kering. Granulasi basah dilakukan menggunakan pembasah air kemudian diayak dengan ayakan 18 mesh dan dikeringkan pada suhu 50°C 5 jam, lalu diayak melalui ayakan 20 mesh. Granulasi kering dilakukan dengan cara mengempa campuran serbuk pada tekanan 1.5 ton per 30 detik kemudian dihancurkan dan diayak melalui ayakan 20 mesh.

Perolehan kembali proses dan distribusi ukuran partikel

Perolehan kembali proses diteliti dengan menimbang granul yang diperoleh dan distribusi ukuran partikel dilakukan dengan cara 5 g granul diayak dengan ayakan bertingkat, lalu granul yang tertinggal pada masing-masing ayakan ditimbang.

Tabel I. Formula mukoadhesif

Bahan	F	J U M L A H (%)														
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15
Avicel		40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Carbopol 934		60	40	20		40	20		40	20						
Carbopol 940												60	40	20	40	20
Metolose 90SH-4000			20	40	60											
Metolose 90SH-15.000						20	40	60							20	40
Metolose 90SH-100.000									20	40	60		20	40		

Keterangan : setiap formula dibuat secara granulasi basah dan granulasi kering

Tabel II. Distribusi ukuran partikel

Formula	BOBOT (%)															
	Diameter(μ)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15
> 900		13.1	12.5	12.5	80.1	13.8	14.9	5.01	11.7	4.83	6.74	22.0	22.8	23.1	30.6	32.9
900 - 710		23.7	25.1	25.3	22.8	27.3	23.4	16.3	19.7	7.87	18.4	22.0	20.7	17.1	21.1	21.6
710 – 500		31.6	29.8	29.6	29.2	30.7	29.6	26.9	27.1	16.9	28.2	30.0	28.5	23.8	23.4	23.3
500 – 315		15.6	14.0	14.1	14.7	14.6	13.4	13.4	14.4	10.9	14.3	13.0	13.7	11.5	11.9	11.0
315 – 100		14.4	15.7	15.7	20.0	12.1	23.1	23.1	19.3	25.4	19.6	11.0	12.3	16.4	11.3	9.52
< 100		1.66	2.08	2.86	5.24	1.54	15.3	15.3	8.12	34.5	12.8	3.0	2.0	8.13	1.71	1.42

Uji bioadhesi *in vitro* (Chitnis , dkk 1991, Chary, dkk 1999)

Dilakukan menggunakan jaringan mukosa lambung dan usus tikus putih. Jaringan lambung dan usus dicuci dengan larutan natrium klorida fisiologis kemudian masing-masing direndam dengan cairan lambung dan cairan usus buatan. Jaringan lambung dibuka lalu dipotong kira-kira 1 x 4 cm dan jaringan usus dibelah dan dipotong kira-kira 4 cm. Jaringan lambung dilekatkan pada penyokong teflon dengan bantuan lem akrilat, sejumlah tertentu granul diletakkan di atas jaringan tersebut, dibiarkan berkontak selama 20 menit kemudian ditempatkan pada sel silindris dengan kemiringan 45° (gambar 1). Granul yang telah menempel pada jaringan lambung dielusi dengan cairan lambung buatan selama 10 menit dengan kecepatan 22 ml/menit. Dilakukan juga untuk granul yang menempel di usus dan dielusi dengan cairan usus buatan selama 10 menit dengan kecepatan 22 ml/menit. Granul yang menempel dihitung setiap 5 menit.

Uji Wash off

Jaringan lambung / usus ditempelkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat dan ujungnya dikunci dengan parafin film (gambar 2). Sejumlah tertentu granul ditempelkan pada mukosa lambung / usus halus secara merata, kemudian ditempatkan pada tabung kaca dan dimasukkan ke dalam alat uji desintegrasi. Gerakan naik turun alat

30 kali per menit, media yang digunakan cairan lambung buatan / cairan usus buatan dengan suhu 37 ± 5 °C. Jumlah granul yang masih menempel dihitung setiap 30 menit selama 2 jam.

Hasil Dan Pembahasan

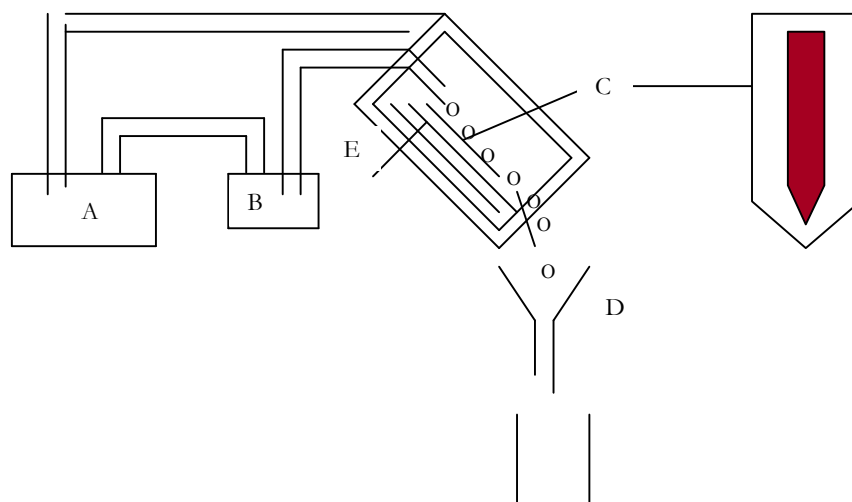
Pada saat pembuatan granul metode granulasi basah terjadi kesulitan, karena terbentuk massa lengket dan sukar diayak serta granul yang telah dikeringkan sukar sekali dihancurkan. Hal ini mengakibatkan fraksi perolehan kembali proses granulasi basah (0.5 – 0.91) lebih kecil dibandingkan dengan granul yang dibuat dengan granulasi kering (0.7–0.93). Dilihat dari hasil distribusi ukuran granul yang berukuran diatas 500 um kebanyakan dihasilkan dari proses granulasi basah. Granul yang dihasilkan secara granulasi kering lebih rapuh. Hasilnya dapat dilihat pada tabel II dan tabel III.

Hasil uji mukoadhesif pada lambung dan usus tikus dapat dilihat pada tabel III. Semua formula melekat 100 % setelah 5 menit, hal ini menunjukkan bahwa semua jenis dan perbandingan polimer dapat melekat pada mukosa lambung dan usus. Secara teoritis, daya lekat atau daya mukoadhesi berlangsung

Tabel III. Hasil fraksi perolehan kembali, hasil uji bioadesi dan uji *Wash Off*

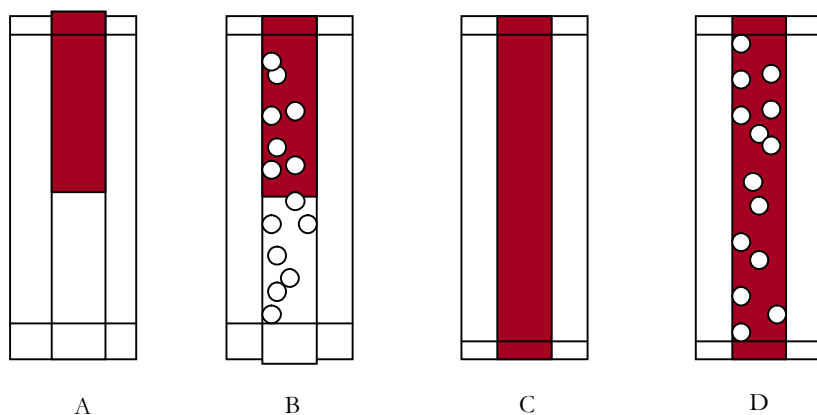
Formula	Fraksi				Uji Bioadhesif				Uji <i>Wash Off</i>	
	Teoritis		Perolehan Kembali		Yang Menempel di (%)					
					Lambung		Usus		Lambung	Usus
	GK	GB	GK	GB	Gk	GB	GK	GB	GK	GK
F1	1	1	0,8384	59.35	100	100	100	100	32.50	0.00
F2	1	1	0.8816	62.28	100	100	100	100	25.00	33.33
F3	1	1	0.8497	63.73	100	100	100	100	16.67	70.00
F4	1	1	0.8315	60.62	100	100	100	100	25.00	0.00
F5	1	1	0.8723	63.43	100	100	100	100	0.00	100.00
F6	1	1	0.7908	75.79	100	100	100	100	32.50	85.00
F7	1	1	0.8271	66.19	100	100	100	100	100.00	95.00
F8	1	1	0.8364	60.61	100	100	100	100	50.00	50.00
F9	1	1	0.6931	63.34	100	100	100	100	50.00	0.00
F10	1	1	0.8410	69.03	100	100	100	100	0.00	0.00
F11	1	1	0.8377	74.24	100	100	100	100	40.00	98.33
F12	1	1	0.9001	59.23	100	100	100	100	37.50	86.67
F13	1	1	0.8864	61.10	100	100	100	100	7.50	100.00
F14	1	1	0.7548	51.67	100	100	100	100	77.50	100.00
F15	1	1	0.8640	60.22	100	100	100	100	0.00	17.22

Keterangan ; GK = granulasi kering, BG = granulasi basah



Gambar 1. Model alat uji bioadhesi

Keterangan : A = Termostat
 B = Pompa peristaltik
 C = Jaringan mukosa
 D = Penampung granul
 E = Sel silindris



Gambar 2: Jaringan lambung dan usus (A dan C) yang melekat pada kaca objek dengan bantuan lem acrilat dan *parafin film*, granul yang ditaburkan di atas jaringan lambung dan usus (B dan D)

melalui dua tahap. Tahap pertama, adanya kontak erat antara bahan bioadhesi (Carbopol 934P dan Carbopol 940P dengan Metolose 90SH-4000, Metolose 90SH-15.000 dan Metolose 90SH-100.000) dengan mukus, akibat pembasahan permukaan / pengembangan bahan bioadhesi. Tahap kedua berpenetrasinya bahan bioadhesi ke dalam celah permukaan jaringan atau rantai bahan bioadhesi berpenetrasi ke dalam celah mukus jaringan. Ikatan ini diperkuat dengan adanya ikatan elektrostatik kuat antara lain ikatan hidrogen. Bahan bioadhesi yang mengandung gugus karboksilat dalam suasana asam lebih banyak berada dalam bentuk asamnya dan akan membentuk ikatan hidrogen dengan asam sialat, rantai oligosakarida atau pada protein dari musin. Pada suasana netral / sedikit basa bahan bioadhesi akan terionisasi, kemudian terjadi relaksasi belitan-belitan gugus karboksilat dalam jumlah besar yang disebabkan karena adanya gaya tolak menolak diantara muatan ion sejenis dari gugus karboksilat. Oleh karena itu pada suasana netral / sedikit basa seperti di usus sebagian besar ikatan berlangsung melalui penetrasi dan interpenetrasi belitan-belitan tersebut pada permukaan mukus serta ikatan sambung silang antara belitan dengan musin. (Kamath, and Park, 1992, Singla, dkk, 2000)

Hasil uji *wash off* granul yang dibuat secara granulasi basah dan kering di lambung dan di usus dapat dilihat pada tabel III. Dilihat

dari jumlah granul yang melekat di lambung dan di usus, hasil menunjukkan bahwa metode pembuatan granulasi kering lebih baik dari metode granulasi basah. Oleh karena itu yang akan dibahas hanya yang dibuat dengan metode granulasi kering.

Penempelan granul di lambung dan di usus formula yang mengandung polimer tunggal lebih besar dibandingkan dengan kombinasi dua polimer. Urutan daya lekat di lambung : Metolose 90SH-15.000 (melekat 100 %), Carbopol 940P, Carbopol 934P, Metolose 90SH-4000 dan 90SH-100.000 serta urutan daya lekat di usus Carbopol 940P (melekat 95 %), Metolose 90SH-15.000 (Carbopol 934P, Metolose 90SH-4000 dan 90SH-100.000 tidak menempel di usus). Perbedaan daya lekat ini dapat disebabkan karena adanya perbedaan jumlah gugus karboksilat dari setiap polimer yang dapat membentuk ikatan hidrogen dengan mukus, semakin besar jumlah ikatan yang terjadi maka semakin kuat ikatan yang terjadi.

Data daya lekat semua formula yang mengandung kombinasi dua polimer, menunjukkan bahwa peningkatan dan penurunan daya lekat di lambung dan usus sangat tergantung pada besarnya daya lekat masing-masing polimer pada lambung dan usus serta perbandingan kedua polimer tersebut. Daya lekat formula yang mengandung kombinasi 2 polimer merupakan penjumlahan dari daya lekat masing-masing polimer tersebut.

Kesimpulan

Penggunaan polimer tunggal dan kombinasi dari Carbopol 934P dan 940P dengan Metolose 90SH-4000, 90SH-15.000 dan 90SH-100.000 dalam bentuk granul mukoadhesif dapat melekat di lambung dan

usus 100 % dalam waktu lima menit. Daya lekat granul dengan penggunaan tunggal lebih baik dibandingkan dengan penggunaan kombinasi. Daya lekat tertinggi di lambung dan di usus ditunjukkan oleh Metolose 90SH-15.000 dan Carbopol 940P.

Daftar Pustaka

- Ahuja, A., Khar, R.K., and Ali, J., 1997, "Mucoadhesive Drug Delivery System", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23,(5), 489-515
- Chary, R. B. R., Vani, G., and Rao, Y. M., 1999, "In Vitro and In Vivo Adhesion Testing of Mucoadhesive Drug Delivery System", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 25 (5), 685-690.
- Chitnis, V. S., Malshe, V.S., and Lalla, J. K., 1991, "Bioadhesive Polymers – Synthesis, Evaluation and Application In Controlled Release Tablets", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17 (6), 879-892.
- Deshpande, A.A., Rhodes, C. T., Shah, N.H. , and Malick , A. W., 1996, "Controlled-Release Drug Delivery System for Prolonged Gastric Residence : An Overview " , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 (6), 531-539.
- Deshpande, A. A., Shah, N.H., Rhodes, C.T., Malick,W., 1997, "Development of a Novel Controlled Release System for Gastric Retention " , *Pharm. Res.*, 14 (6), 815-819.
- Kamath,K.R. and K.Park, 1992, *Mucosal Adhesive Preparations*, in Swarbrick J. and j. c. boyland (eds), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. X, Marcel Dekker Inc., New York, 133-159.
- Laeßen, H. L., Verhoef, J. C., Borchard, G., Lehr, C.M., 1995, "Mucoadhesive Polymer in Peroral Peptide Drug Delivery. II. Carbomer and Polycarbophil Are Poten Inhibitor of the Intestinal Proteolytic Enzyme Trypsin", *Pharm. Res.*, 12 (9), 1293-1298
- Lee, J.W., Park, J.H., and Robinson, J.R., 2000, "Bioadhesive-based Dosage Forms : The next Generation " , *J. Pharm. Sci* , 89 (7), 850-866.
- Longer, M. A., Ch'ng,H.S., and Robinson J.R.,), 1985, "Bioadhesive Polymer as Platforms for Controlled Drug Delivery III : Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer " , *J. Pharm. Sci.*, 74 (4406-411.
- Nakanishi,T., Kaiho, F., and Hayashi , M., 1998, "Improvement of Drug Release Rate from Carbopol 934® Formulation", *Chem. Pharm. Bull.*,46 (1), 171-174.
- Shin,S., Kim, J., and Oh, I., 2000, "Mucoadhesive and Physicochemical Characterization of Carbopol-Poloxamer Gels Containing Triamcinolone Acetonide", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26 (3) , 307-312.
- Singla, A.K., Chawla, M., and Singh, A., 2000, "Potential Application of Carbomer in Oral Mucoadhesive Controlled Drug Delivery System : A Review " , *Drug Dev. Ind. Pharm.*,26 (9), 913-924.